

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AQUMELDI 0,25 mg, compresse orodispersibili

AQUMELDI 1 mg, compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

AQUMELDI 0,25 mg, compresse orodispersibili

Ogni compressa orodispersibile contiene 0,25 mg di enalapril maleato.

AQUMELDI 1 mg, compresse orodispersibili

Ogni compressa orodispersibile contiene 1 mg di enalapril maleato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile

AQUMELDI 0,25 mg, compresse orodispersibili

Compresse orodispersibili di colore bianco, rotonde, biconvesse, del diametro di 2 mm.

AQUMELDI 1 mg, compresse orodispersibili

Compresse orodispersibili di colore da giallastro a giallo, rotonde, biconvesse, del diametro di 2 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

AQUMELDI è indicato per il trattamento dell'insufficienza cardiaca nei bambini dalla nascita fino a meno di 18 anni di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con AQUMELDI deve essere avviata da un medico esperto nel trattamento di pazienti pediatrici con insufficienza cardiaca.

Posologia

Dose iniziale/dose di prova

Da 0,01 a 0,04 mg/kg (max 2 mg) come singola dose iniziale.

- Prima di somministrare una dose di prova è necessario controllare la pressione arteriosa e la funzionalità renale. Se la pressione arteriosa sistolica (PAS) è al di sotto del 5° percentile o la creatinina è al di sopra del limite normale per l'età, enalapril non deve essere somministrato.
- La dose di prova deve essere all'estremità inferiore dell'intervallo per i pazienti meno stabili e per i neonati di età < 30 giorni.

- La pressione arteriosa deve essere monitorata a intervalli di 1-2 ore dopo la dose iniziale. Se la PAS è inferiore al 5° percentile, enalapril deve essere interrotto e deve essere prestata un'adeguata assistenza clinica.

Dose target/di mantenimento

Da 0,15 a 0,3 mg/kg (max 20 mg) al giorno in una o due dosi separate, 8 ore dopo la dose di prova. La dose deve essere personalizzata in base alla pressione arteriosa, alla creatinina sierica e alla risposta del potassio.

- Se la pressione arteriosa sistolica (PAS) è maggiore o uguale al 5° percentile e la creatinina sierica non è superiore a $1,5 \times$ al basale, valutare la possibilità di aumentare progressivamente la dose di enalapril.
- Se la PAS è inferiore al 5° percentile e la creatinina sierica è superiore a $2 \times$ al basale, enalapril deve essere interrotto.
- Se la PAS è inferiore al 5° percentile e la creatinina sierica è compresa tra $1,5$ e $2 \times$ al basale, la dose di enalapril deve essere diminuita gradualmente.
- Se la PAS è pari o superiore al 5° percentile e la creatinina sierica è superiore a $2 \times$ al basale, la dose di enalapril deve essere diminuita gradualmente.
- Se la PAS è pari o superiore al 5° percentile e la creatinina sierica è compresa tra $1,5$ e $2 \times$ al basale, la somministrazione di enalapril deve proseguire alla stessa dose.

In qualsiasi fase, se il potassio è $\geq 5,5$ mmol/L, interrompere il trattamento con enalapril. Una volta risolta l'iperkaliemia, riprendere il trattamento con enalapril allo stesso dosaggio o a un dosaggio inferiore. Qualora l'iperkaliemia si ripresenti, ripetere quanto sopra e riprendere il trattamento a un dosaggio inferiore. Se il potassio è ripetutamente superiore a 5,5 mmol/L, nonostante diverse riduzioni della dose, interrompere l'assunzione di enalapril.

Se si dimentica una dose di AQUMELDI, la dose successiva deve essere assunta come di consueto. Non prendere una dose doppia per compensare la dimenticanza di una dose.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Precauzioni speciali devono essere adottate nei pazienti con compromissione della funzionalità renale (cfr. paragrafi 4.3 e 4.4):

- enalapril è controindicato nei pazienti pediatrici con velocità di filtrazione glomerulare (VFG) < 30 mL/min/1,73 m² (cfr. paragrafo 4.3);
- VFG ≥ 50 mL/min/1,73 m²: non è necessario alcun adattamento della dose;
- VFG ≥ 30 - < 50 mL/min/1,73 m²: iniziare con il 50 % della dose singola e una dose a intervalli di 12 ore;
- per la dialisi: iniziare con il 25 % della dose singola normale e una dose a intervalli di 12 ore.

In base all'effetto la dose deve essere aumentata fino alla massima dose tollerata. In base alle condizioni cliniche del paziente, le concentrazioni di creatinina e potassio devono essere controllate entro 2 settimane dall'inizio del trattamento e successivamente almeno una volta all'anno.

Compromissione epatica

Non sono disponibili dati per il trattamento di soggetti pediatrici con compromissione epatica. L'adattamento della dose non è ritenuto necessario; tuttavia, tali pazienti devono essere trattati con enalapril solo sotto stretto monitoraggio. Il trattamento di bambini di età inferiore a 1 mese con compromissione epatica non è raccomandato (cfr. paragrafo 4.4).

Bambini di età inferiore a 30 giorni

I neonati di età < 30 giorni devono essere sottoposti a trattamento solo sotto stretto monitoraggio (con controllo di pressione arteriosa, livelli sierici di potassio e funzionalità renale).

Modo di somministrazione

Solo per uso orale. Posizionare sulla lingua o nella cavità buccale e fare sciogliere.

AQUMELDI può essere assunto con o senza cibo.

Per le istruzioni sulla somministrazione delle dosi iniziali < 0,25 mg e in caso di somministrazione attraverso un sondino per l'alimentazione, cfr. paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a qualsiasi altro inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori).
- Anamnesi di angioedema associato a un precedente trattamento con un ACE inibitori,
- Angioedema ereditario o idiopatico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (cfr. paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di AQUMELDI con medicinali contenenti aliskiren è controindicato in pazienti con diabete mellito o compromissione renale ($VGF < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (cfr. paragrafi 4.5 e 5.1).
- Associazione con sacubitril/valsartan (un medicinale contenente un inibitore della neprilisina) a causa del rischio aumentato di angioedema. AQUMELDI non deve essere somministrato entro 36 ore dal passaggio a o da sacubitril/valsartan (cfr. paragrafi 4.4 e 4.5).
- Pazienti pediatrici con compromissione renale severa ($VGF < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (cfr. paragrafo 4.2).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipotensione sintomatica

Nei pazienti con insufficienza cardiaca, con o senza insufficienza renale associata, è stata osservata ipotensione sintomatica. Tale affezione è più probabile che si verifichi nei pazienti con forme severe di insufficienza cardiaca, come risulta dall'uso di dosi elevate di diuretici dell'ansa, da iponatriemia o da compromissione della funzione renale. Per tali pazienti la terapia deve essere avviata sotto controllo medico e i pazienti devono essere seguiti attentamente ogniqualvolta viene modificata la dose di AQUMELDI e/o del diuretico. Considerazioni analoghe possono valere per pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cerebrovascolare, nei quali un eccessivo calo della pressione arteriosa potrebbe provocare infarto miocardico o un accidente cerebrovascolare.

In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca i cui valori di pressione arteriosa sono normali o bassi, AQUMELDI può provocare un ulteriore calo della pressione arteriosa sistemica. Questo effetto è previsto e, solitamente, non è un motivo sufficiente per interrompere il trattamento. Se l'ipotensione diventa sintomatica, può rendersi necessaria una riduzione della dose e/o l'interruzione del diuretico e/o di AQUMELDI.

In caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, sottoposto a infusione endovenosa di una soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) iniettabile. Una risposta ipotensiva transitoria non costituisce controindicazione all'assunzione di ulteriori dosi, che solitamente possono essere somministrate senza difficoltà dopo l'aumento della pressione arteriosa per espansione della volemia.

Stenosi della valvola aortica o mitralica/cardiomiopatia ipertrofica

Come per tutti i vasodilatatori, gli ACE inibitori devono essere somministrati con cautela nei pazienti con ostruzione alla valvola ventricolare sinistra e al tratto di efflusso, e sono da evitare in caso di shock cardiogeno e di ostruzione significativa a livello emodinamico.

Compromissione renale

È stata riferita insufficienza renale in associazione con enalapril, osservata principalmente in pazienti con insufficienza cardiaca severa o malattia renale sottostante, compresa la stenosi dell'arteria renale. Se riconosciuta tempestivamente e trattata in modo appropriato, l'insufficienza renale è solitamente reversibile se associata al trattamento con enalapril (cfr. paragrafo 4.8).

Alcuni pazienti ipertesi senza alcuna evidente malattia renale pregressa hanno sviluppato aumenti dell'urea e della creatinina nel sangue quando enalapril è stato somministrato in concomitanza a un diuretico. Può rendersi necessaria una riduzione della dose di enalapril e/o la sospensione del diuretico (cfr. paragrafo 4.2). Questa situazione deve far pensare alla possibilità di una stenosi dell'arteria renale di base (cfr. la sezione "Ipertensione renovascolare" che segue).

Ipertensione renovascolare

C'è un aumento del rischio di ipotensione e insufficienza renale quando pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria dell'unico rene funzionante sono trattati con ACE inibitori. La perdita di funzione renale può verificarsi anche solo con lievi alterazioni della creatinina sierica. In questi pazienti la terapia deve essere avviata sotto stretta sorveglianza medica a basse dosi, con modifiche accurate della dose e monitoraggio della funzione renale.

Trapianto renale

Non vi è esperienza riguardante la somministrazione di AQUMELDI in pazienti sottoposti di recente a trapianto renale. Il trattamento con AQUMELDI non è pertanto raccomandato.

Compromissione epatica

Raramente gli ACE inibitori sono stati associati a una sindrome che inizia con ittero colestatico o epatite e progredisce fino a culminare in necrosi epatica fulminante e (talvolta) decesso. Il meccanismo di tale sindrome non è noto. I pazienti che assumono ACE inibitori e sviluppano ittero o marcati innalzamenti degli enzimi epatici, devono interrompere l'ACE inibitori e sottoporsi a un adeguato controllo medico.

Neutropenia/agranulocitosi

Nei pazienti trattati con ACE inibitori sono stati riscontrati casi di neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia. Nei pazienti con funzionalità renale normale e senza altre complicanze, la neutropenia si verifica raramente. Enalapril deve essere usato con estrema cautela nei pazienti affetti da malattia vascolare del collagene, in terapia immunosoppressiva, trattamento con allopurinolo o procainamide, o una combinazione di questi fattori complicanti, in particolare in caso di pregressa compromissione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni severe che, in alcuni casi, non hanno risposto alla terapia antibiotica intensiva. Se in tali pazienti si usa enalapril, si consiglia il monitoraggio periodico della conta leucocitaria; i pazienti devono inoltre ricevere istruzioni di riferire qualsiasi segno di infezione.

Ipersensibilità/angioedema

In pazienti trattati con ACE inibitori, incluso enalapril, sono stati riferiti angioedema del viso, degli arti, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe. Tale reazione può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. In tali casi, AQUMELDI deve essere immediatamente sospeso e deve essere iniziato un adeguato monitoraggio per garantire la completa scomparsa dei sintomi prima che il paziente venga dimesso. Anche nei casi in cui si manifesta solo gonfiore della lingua, senza sofferenza respiratoria, può essere necessario mettere i pazienti sotto osservazione prolungata in quanto il trattamento con antistaminici e corticosteroidi può non essere sufficiente.

Molto raramente sono stati segnalati decessi dovuti ad angioedema associato a edema laringeo o edema della lingua. I pazienti con interessamento della lingua, della glottide o della laringe possono andare incontro a un'ostruzione delle vie aeree, in particolare quelli con anamnesi di chirurgia delle vie aeree. In caso di interessamento della lingua, della glottide o della laringe suscettibile di causare ostruzione delle vie aeree, deve essere somministrata immediatamente una terapia appropriata, che può includere una soluzione per via sottocutanea di epinefrina 1:1 000 e/o misure per assicurare la pervietà delle vie aeree.

Nei pazienti neri trattati con ACE inibitori è stata riferita una maggiore incidenza di angioedema rispetto ai pazienti non neri.

I pazienti con un'anamnesi di angioedema non correlata alla terapia con ACE inibitori possono essere a maggior rischio di angioedema durante la somministrazione di un ACE inibitori (cfr. paragrafo 4.3).

Si deve usare cautela nell'avviare il trattamento con racecadotril, mTOR inibitori (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin in un paziente già in trattamento con un ACE inibitore.

I pazienti in trattamento concomitante con ACE inibitori e inibitori della neprilisina (ad es. sacubitril, racecadotril) possono essere a maggior rischio di angioedema (cfr. paragrafo 4.5). La combinazione di enalapril con sacubitril/valsartan è controindicata a causa del rischio aumentato di angioedema (cfr. paragrafo 4.3). La terapia con sacubitril/valsartan non deve essere avviata prima che siano trascorse 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose del trattamento con enalapril. Se il trattamento con sacubitril/valsartan è sospeso, la terapia con enalapril non deve essere avviata prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (cfr. paragrafi 4.3 e 4.5).

Reazioni anafilattoidi durante la desensibilizzazione agli imenotteri

Raramente i pazienti trattati con ACE inibitore durante la desensibilizzazione con veleno di imenotteri hanno manifestato reazioni anafilattoidi potenzialmente letali. Tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente la terapia con ACE inibitori prima di ogni desensibilizzazione.

Reazioni anafilattoidi durante la LDL-afèresi

Raramente, i pazienti trattati con ACE inibitori durante l'afèresi della lipoproteina a bassa densità (LDL) con destrano solfato hanno manifestato reazioni anafilattoidi potenzialmente letali. Tali reazioni sono state evitate dalla temporanea sospensione della terapia con ACE inibitori prima di ciascuna afèresi.

Pazienti emodializzati

Reazioni anafilattoidi sono state riferite in pazienti dializzati con membrane ad alto flusso (ad es. AN 69®) e trattati contemporaneamente con un ACE inibitori. Per tali pazienti occorre prendere in considerazione l'utilizzo di un diverso tipo di membrana per dialisi o di una diversa classe di antipertensivi.

Ipoglicemia

I pazienti diabetici trattati con antidiabetici orali o insulina che iniziano la terapia con un ACE inibitori devono essere avvisati di monitorare attentamente l'eventuale insorgenza di ipoglicemia, in particolare durante il primo mese di uso concomitante (cfr. paragrafo 4.5).

Tosse

A seguito di somministrazione di ACE inibitori è stata riferita la comparsa di tosse. Generalmente la tosse è non produttiva, persistente e si risolve con la sospensione della terapia. La tosse indotta da ACE inibitori deve essere presa in considerazione nella diagnosi differenziale della tosse.

Chirurgia/anestesia

Nei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore o durante l'anestesia con medicinali che producono ipotensione, enalapril blocca la formazione di angiotensina II secondaria al rilascio compensativo di renina. L'ipotensione che si manifesta in questi casi può essere corretta mediante espansione della volemia.

Iperkaliemia

Sono stati osservati innalzamenti del potassio sierico in alcuni pazienti trattati con ACE inibitori, tra cui enalapril. I fattori di rischio per lo sviluppo di iperkaliemia comprendono i pazienti con insufficienza renale, peggioramento della funzione renale, età (> 70 anni), diabete mellito, eventi intercorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (ad es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, oppure i pazienti che assumono altri medicinali associati ad aumenti del potassio sierico (ad esempio eparina, prodotti contenenti trimetoprim come il cotrimossazolo). I neonati sono esposti a un rischio maggiore di sviluppare iperkaliemia. L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri medicinali che possono aumentare il potassio sierico, in particolare in pazienti con funzione renale compromessa, può portare a un significativo aumento dei livelli sierici di potassio. L'iperkaliemia può causare aritmie gravi, talvolta fatali. Se l'uso concomitante di enalapril e di uno qualsiasi dei suddetti agenti è ritenuto appropriato, essi devono essere utilizzati con cautela controllando di frequente i livelli sierici di potassio (cfr. paragrafo 4.5).

Litio

La combinazione di litio ed enalapril è generalmente non raccomandata (cfr. paragrafo 4.5).

Blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

È dimostrato che l'uso concomitante di ACE inibitori, di bloccanti dei recettori dell'angiotensina II o di aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperkaliemia e diminuisce la funzione renale (provocando persino insufficienza renale acuta). Il blocco del RAAS tramite l'uso concomitante di ACE inibitori, bloccanti dei recettori dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (cfr. paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia di doppia inibizione è considerata assolutamente necessaria, essa deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista ed essere soggetta a frequenti controlli rigorosi della funzione renale, degli elettroliti e della pressione arteriosa.

Gli ACE inibitori e i bloccanti dei recettori dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Gravidanza

Il trattamento con ACE inibitori non deve essere avviato durante la gravidanza. A meno che il proseguimento della terapia con ACE inibitori non sia considerato essenziale, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono passare a trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere sospeso immediatamente e, se del caso, deve essere avviata una terapia alternativa (cfr. paragrafi 4.3 e 4.6).

Differenze etniche

Come con altri ACE inibitori, enalapril è apparentemente meno efficace nell'abbassare la pressione arteriosa nei soggetti neri rispetto ai soggetti non neri, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di stati caratterizzati da un basso livello di renina nella popolazione nera ipertesa.

Popolazione pediatrica

AQUMELDI non è raccomandato nei bambini per indicazioni diverse dall'insufficienza cardiaca. Si raccomanda cautela nei lattanti di età inferiore a 1 mese, in quanto possono essere molto sensibili al medicinale. I dati disponibili negli studi clinici sull'uso di AQUMELDI nei lattanti di età inferiore a 1 mese sono scarsi (n = 4). Eventuali segni di eventi avversi e squilibri elettrolitici devono essere attentamente monitorati.

Compromissione epatica

Non sono disponibili dati per il trattamento di pazienti pediatrici con patologie epatiche pregresse. Tali pazienti devono pertanto essere trattati con enalapril solo sotto stretto monitoraggio. Il trattamento di lattanti di età inferiore a 1 mese con compromissione epatica non è raccomandato.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, vale a dire che è essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con AQUMELDI nella popolazione adulta o pediatrica. Studi di interazione con enalapril sono stati effettuati solo negli adulti.

Blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

I dati degli studi clinici hanno mostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) tramite l'uso combinato di ACE inibitori, bloccanti dei recettori dell'angiotensina II o aliskiren, è associato a una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperkaliemia e diminuzione della funzione renale (compresa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un solo principio attivo che agisce sul RAAS (cfr. paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o altri medicinali che possono aumentare i livelli sierici di potassio

Gli ACE inibitori attenuano la perdita di potassio indotta dai diuretici. I diuretici risparmiatori di potassio (ad es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio, i sostituti del sale contenenti potassio o altri medicinali che possono aumentare i livelli sierici di potassio (ad es. eparina, prodotti contenenti trimetoprim come cotrimossazolo) possono portare a un aumento significativo del potassio sierico. Se l'uso concomitante di enalapril e di uno qualsiasi dei suddetti agenti è ritenuto appropriato, essi devono essere utilizzati con cautela controllando di frequente i livelli sierici di potassio (cfr. paragrafo 4.4).

Diuretici (diuretici tiazidici o dell'ansa)

Un precedente trattamento con elevate dosi di diuretici può comportare una deplezione del volume e un rischio di ipotensione all'inizio della terapia con enalapril (cfr. paragrafo 4.4). Gli effetti ipotensivi possono essere ridotti sospendendo il diuretico, aumentando il volume o l'apporto di sale o avviando una terapia con una bassa dose di enalapril.

Antipertensivi

L'uso concomitante di questi medicinali può aumentare gli effetti ipotensivi di enalapril. L'uso concomitante di nitroglicerina e altri nitrati o di altri vasodilatatori può ridurre ulteriormente la pressione arteriosa.

Litio

Sono stati segnalati aumenti reversibili delle concentrazioni di litio nel siero e tossicità durante la somministrazione concomitante di litio con ACE inibitori. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può innalzare ulteriormente i livelli di litio e aumentare il rischio di tossicità da litio con ACE inibitori. L'uso di enalapril con litio è non raccomandato, ma se la combinazione si rende necessaria, deve essere effettuato un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio (cfr. paragrafo 4.4).

Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici/narcotici

L'uso concomitante di determinati medicinali anestetici, antidepressivi triciclici e antipsicotici con ACE inibitori può comportare una riduzione della pressione arteriosa (cfr. paragrafo 4.4).

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 (COX-2)

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori selettivi del ciclossigenasi-2 (inibitori della COX-2), possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri antipertensivi. Pertanto l'effetto antipertensivo degli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II o degli ACE inibitori può essere attenuato dai FANS, compresi gli inibitori selettivi della COX-2.

La somministrazione concomitante di FANS (compresi gli inibitori della COX-2) e antagonisti del recettore dell'angiotensina II o ACE inibitori esercita un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico e può provocare un deterioramento della funzione renale. Tali effetti sono solitamente reversibili. Raramente può verificarsi compromissione renale acuta, specialmente nei pazienti con compromissione della funzione renale (come gli anziani o i pazienti con deplezione del volume, compresi quelli in terapia diuretica). Pertanto l'associazione deve essere somministrata con cautela nei pazienti con funzione renale compromessa. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e si deve prestare attenzione al monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante e periodicamente nel prosieguo.

Oro

Raramente sono state riferite reazioni nitritoidi (con sintomi quali vampate alla faccia, nausea, vomito e ipotensione) in pazienti in terapia con oro per via iniettabile (sodio aurotiomalato) e concomitante terapia con ACE inibitore, compreso enalapril.

Inibitori del target della rapamicina nei mammiferi (mTOR)

I pazienti trattati in concomitanza con un mTOR inibitore (ad es. temsirolimus, sirolimus, everolimus) possono presentare un rischio aumentato di angioedema (cfr. paragrafo 4.4).

Inibitori della neprilisina

I pazienti in trattamento concomitante con ACE inibitori e inibitori della neprilisina (ad es. sacubitril, racecadotril) possono essere a maggior rischio di angioedema (cfr. paragrafo 4.4). L'uso concomitante di enalapril con sacubitril/valsartan è controindicato, in quanto la concomitante inibizione di neprilisina e dell'enzima di conversione dell'angiotensina può aumentare il rischio di angioedema. La terapia con sacubitril/valsartan non deve essere avviata prima che siano trascorse 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose del trattamento con enalapril. La terapia con enalapril non deve essere iniziata prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (cfr. paragrafi 4.3 e 4.4).

Simpaticomimetici

I simpaticomimetici possono ridurre gli effetti antipertensivi degli ACE inibitori.

Antidiabetici

Studi epidemiologici hanno indicato che la somministrazione concomitante degli ACE inibitori e antidiabetici (insuline, agenti ipoglicemizzanti per via orale) può causare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante nel sangue con il rischio di ipoglicemia. Questo fenomeno sembra verificarsi più facilmente durante le prime settimane di trattamento combinato e nei pazienti con compromissione renale (cfr. paragrafi 4.4 e 4.8). I pazienti che ricevono in concomitanza una terapia a base di vildagliptin possono essere maggiormente a rischio di angioedema (cfr. paragrafo 4.4).

Alcol

L'alcol aumenta l'effetto ipotensivo degli ACE inibitori.

Acido acetilsalicilico, trombolitici e beta-bloccanti

Enalapril può essere somministrato in modo sicuro in concomitanza con acido acetilsalicilico (a dosi cardiologiche), trombolitici e beta-bloccanti.

Ciclosporina

Può presentarsi iperkaliemia durante l'uso concomitante di ACE inibitori con ciclosporina. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

Eparina

Può presentarsi iperkaliemia durante l'utilizzo concomitante di ACE inibitori con eparina. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Sulla base dei dati disponibili sugli esseri umani, gli ACE inibitori, compreso enalapril, causano malformazioni congenite (funzione renale ridotta, oligoidramnios, ritardo dell'ossificazione del cranio, contrazioni degli arti, deformazioni cranio-facciali e ipoplasia polmonare) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) se somministrati durante la gravidanza.

AQUMELDI è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza e non è raccomandato nel primo trimestre (cfr. paragrafi 4.3 e 4.4).

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante e fino a 1 settimana dopo il trattamento.

Si è verificato oligoidramnios materno, che presumibilmente indica una diminuzione della funzione renale fetale, che può provocare contrazioni degli arti, deformazioni cranio-facciali e ipoplasia polmonare. In caso di esposizione agli ACE inibitori a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzione renale e del cranio. I neonati le cui madri hanno assunto ACE inibitori devono essere sottoposti ad attenta osservazione per controllare eventuali segni di ipotensione (cfr. paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

AQUMELDI e i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno in misura tale che non si possono escludere effetti sui neonati/lattanti allattati al seno (cfr. paragrafo 5.2).

È necessario decidere se interrompere l'allattamento o sospendere/astenersi dalla terapia con AQUMELDI, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la madre.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di enalapril sulla fertilità negli esseri umani. Nei ratti non è stato riscontrato alcun effetto sull'accoppiamento o sulla fertilità con il trattamento a base di enalapril (cfr. paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

AQUMELDI altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Possono manifestarsi capogiri o affaticamento suscettibili di avere effetti sulla concentrazione e sulla coordinazione. Ciò può alterare la capacità di svolgere compiti che richiedono particolari abilità come guidare, andare in bicicletta o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti correlate al medicinale, riferite nei bambini, sono state tosse (5,7 %), vomito (3,1 %), microalbuminuria (3,1 %), iperkaliemia (2,9 %), ipotensione (1,4 %) e capogiro posturale (1,2 %).

Tabella delle reazioni avverse al medicinale

Bambini

La frequenza delle reazioni avverse di cui alla tabella 1 deriva dagli studi clinici condotti su bambini sottoposti a terapia con AQUMELDI contro insufficienza cardiaca. In tali studi, a 86 bambini in totale è stato somministrato enalapril per un periodo massimo di 1 anno; pertanto i dati sono limitati.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi (SOC) e la relativa frequenza, partendo dalle reazioni più frequenti, secondo le classi di frequenza seguenti: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100 - < 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$); molto rara ($< 1/10\ 000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di severità.

Tabella 1. Elenco delle reazioni avverse nei bambini con insufficienza cardiaca.

Reazioni avverse	Frequenza
Patologie del sistema nervoso	
Capogiro posturale	Comune
Patologie vascolari	
Ipotensione	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Tosse	Comune
Patologie gastrointestinali	
Vomito	Comune
Esami diagnostici	
Iperkaliemia	Comune
Microalbuminuria	Comune

Adulti

Le compresse di enalapril sono state valutate ai fini della sicurezza in più di 10 000 pazienti adulti e in studi clinici controllati condotti su 2 314 pazienti ipertesi e 363 pazienti con insufficienza cardiaca congestizia. Le reazioni avverse e la frequenza nella popolazione adulta sono elencate nella tabella 2.

Tabella 2. Elenco delle reazioni avverse nella popolazione adulta

Reazioni avverse	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Anemia aplastica	Non comune
Anemia emolitica	Non comune
Anemia	Non comune
Depressione midollare	Rara
Neutropenia	Rara
Agranulocitosi	Rara
Pancitopenia	Rara
Trombocitopenia	Rara
Linfoadenopatia	Rara
Emoglobina diminuita	Rara
Ematocrito diminuito	Rara
Disturbi del sistema immunitario	
Angioedema	Comune
Malattie autoimmuni	Rara
Patologie endocrine	
Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Ipoglicemia	Non comune
Disturbi psichiatrici	
Depressione	Comune
Confusione	Non comune
Nervosismo	Non comune
Insomnia	Non comune
Sogni anormali	Rara
Disturbi del sonno	Rara
Patologie del sistema nervoso	
Capogiro	Molto comune
Cefalea	Comune
Sincope	Comune
Alterazione del gusto	Comune
Parestesia	Non comune
Sonnolenza	Non comune
Vertigine	Non comune
Patologie dell'occhio	
Visione annebbiata	Molto comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Tinnito	Non comune
Patologie cardiache	
Dolore toracico	Comune
Disturbi del ritmo cardiaco	Comune
Angina pectoris	Comune
Tachicardia	Comune
Infarto miocardico	Non comune
Accidente cerebrovascolare	Non comune
Palpitazioni	Non comune

Reazioni avverse	Frequenza
Patologie vascolari	
Ipotensione	Comune
Ipotensione ortostatica	Non comune
Rossore	Non comune
Fenomeno di Raynaud	Rara
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Tosse	Molto comune
Dispnea	Comune
Asma	Non comune
Broncospasmo	Non comune
Mal di gola	Non comune
Rinorrea	Non comune
Raucedine	Non comune
Infiltrati polmonari	Rara
Alveolite allergica	Rara
Polmonite eosinofila	Rara
Rinite	Rara
Patologie gastrointestinali	
Nausea	Molto comune
Diarrea	Comune
Dolore addominale	Comune
Vomito	Comune
Ileo	Non comune
Pancreatite	Non comune
Ulcera peptica	Non comune
Stipsi	Non comune
Anoressia	Non comune
Irritazione gastrica	Non comune
Dispepsia	Non comune
Bocca secca	Non comune
Stomatite	Rara
Ulcerazione aftosa	Rara
Glossite	Rara
Angioedema intestinale	Molto rara
Patologie epatobiliari	
Compromissione epatica	Rara
Colestasi	Rara
Epatite	Rara
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Eruzione cutanea	Comune
Prurito	Non comune
Diaforesi	Non comune
Alopecia	Non comune
Eritema multiforme	Rara
Sindrome di Stevens-Johnson	Rara
Dermatite esfoliativa	Rara
Necrolisi epidermica tossica	Rara
Pemfigo	Rara
Eritroderma	Rara
Reazioni cutanee severe (*)	Non nota
Reazioni di ipersensibilità	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Crampi muscolari	Non comune

Reazioni avverse	Frequenza
Patologie renali e urinarie	
Insufficienza renale	Non comune
Disfunzione renale	Non comune
Proteinuria	Non comune
Oliguria	Rara
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Impotenza	Non comune
Ginecomastia	Rara
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Astenia	Molto comune
Stanchezza	Comune
Febbre	Non comune
Malessere	Non comune
Esami diagnostici	
Iperkaliemia	Comune
Microalbuminuria	Comune
Creatinina sierica aumentata	Comune
Urea ematica aumentata	Non comune
Iponatriemia	Non comune
Enzimi epatici aumentati	Rara
Bilirubina sierica aumentata	Rara

* È stato riferito un complesso di sintomi che può includere alcune o tutte le affezioni seguenti: febbre, sierosite, vasculite, mialgia/miosite, artralgia/artrite, ANA positivo, VES elevata, eosinofilia e leucocitosi. Possono verificarsi eruzione cutanea, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

Popolazione pediatrica

Pressione arteriosa e frequenza cardiaca

Dopo la prima ingestione di AQUMELDI non sono state riferite, durante il periodo di osservazione di 8 ore, variazioni della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca in pazienti pediatrici affetti da insufficienza cardiaca non trattati o pre-trattati con ACE inibitori. Nel corso delle prime 8 settimane di trattamento, i valori medi della pressione arteriosa non sono cambiati nel tempo. La stessa tendenza è stata osservata per la frequenza cardiaca. La pressione arteriosa media (PAM), basata sulla pressione arteriosa sistolica e diastolica, è aumentata in tutte le fasce di età per tutta la durata del successivo periodo di studio di 10 mesi, tranne nei bambini di età compresa tra 6 e 12 mesi che hanno mostrato una lieve diminuzione.

Parametri di sicurezza renale

Durante il periodo di 12 mesi di studio del trattamento, i livelli di creatinina sierica, azoto ureico ematico (BUN), VGF e potassio rientravano generalmente nell'intervallo normale ed erano costanti nei pazienti pediatrici con insufficienza cardiaca. L'unica differenza era rappresentata dai bambini di età compresa tra la nascita e i 3 mesi di vita nei quali i livelli di BUN erano significativamente più elevati al termine dello studio rispetto all'inizio, media [\pm deviazione standard (SD)] 4,4 (\pm 1,8) rispetto a 2,8 (\pm 1,4), $p = 0,0001$). Nei pazienti pediatrici con insufficienza cardiaca, la microalbuminuria è stata riferita costantemente dalla prima visita dello studio solo in un paziente con cardiomiopatia dilatativa. Poiché questo paziente ha abbandonato prematuramente lo studio e non ha partecipato al follow-up, sono disponibili solo dati limitati. La presenza di microalbuminuria è stata riferita incidentalmente in altri tre casi, ma in occasione di altre visite rientrava in un intervallo normale. Per i restanti pazienti i valori sono stati simili in tutte le fasce di età nel corso dello studio.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sono disponibili dati limitati riguardanti il sovradosaggio di enalapril negli adulti, mentre per quanto riguarda i bambini non vi sono dati specifici. Le caratteristiche più rilevanti del sovradosaggio riferito fino ad oggi sono una marcata ipotensione, che inizia circa sei ore dopo l'ingestione delle compresse, concomitante con il blocco del sistema renina-angiotensina, e torpore. I sintomi associati al sovradosaggio di ACE inibitori possono includere shock circolatorio, alterazione elettrolitica, compromissione renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiro, ansia e tosse. Dopo l'ingestione di 300 mg e 400 mg di enalapril sono stati riferiti livelli sierici di enalaprilato rispettivamente di 100 e 200 volte più elevati di quelli osservati generalmente a seguito della somministrazione di dosi terapeutiche.

Il trattamento raccomandato per il sovradosaggio è l'infusione iniettabile di soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) per via endovenosa. In caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina. Se disponibile, può essere preso in considerazione anche il trattamento con infusione di angiotensina II e/o di catecolamine per via endovenosa. Se l'ingestione è recente, adottare misure volte a eliminare enalapril maleato (ad es. vomito, lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti e sodio solfato). Enalapril può essere eliminato dalla circolazione generale mediante emodialisi (cfr. paragrafo 4.4). Il trattamento con pacemaker è indicato in caso di bradicardia resistente alla terapia. Devono essere monitorati costantemente i segni vitali, gli elettroliti sierici e le concentrazioni di creatinina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti che hanno effetto sul sistema renina-angiotensina, ACE inibitori, semplici, codice ATC: C09AA02.

Enalapril maleato è il sale maleato di enalapril, un derivato di due aminoacidi: L-alanina e L-prolina.

Meccanismo d'azione

Blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Dopo la somministrazione orale negli adulti, enalapril è idrolizzato tramite la carbosilesterasi 1 (CES 1) epatica al metabolita attivo enalaprilato, che agisce da ACE inibitore. L'ACE è una peptidil dipeptidasi che catalizza la conversione dell'angiotensina I nella sostanza vasocostrittrice angiotensina II e quindi l'inibizione dell'ACE comporta una riduzione dell'angiotensina II nel plasma, con un conseguente aumento dell'attività reninica plasmatica (per inibizione del feedback negativo di rilascio della renina) e calo della secrezione da aldosterone. Il meccanismo d'azione di enalapril, pertanto, avviene principalmente attraverso la soppressione del RAAS. Tuttavia l'ACE è identico alla chininasi II e pertanto enalapril può anche esercitare i suoi effetti bloccando la degradazione di bradichinina, un potente peptide vasodepressivo. Permangono interrogativi riguardanti gli effetti differenziali dell'inibizione dell'ACE sull'asse renina-angiotensina-aldosterone a seconda della fascia di età pediatrica in questione.

Effetti farmacodinamici

L'analisi farmacodinamica esplorativa per peptidi natriuretici cerebrali (Nt-proBNP), la frazione di accorciamento e il RAAS associati a compresse orodispersibili di enalapril in bambini con insufficienza cardiaca sono stati analizzati in due studi clinici; 32 bambini di età compresa tra 1 mese e < 12 anni con insufficienza cardiaca dovuta a cardiomiopatia dilatativa (DCM) (WP08) e 70 bambini di età compresa tra la nascita e 6 anni con insufficienza cardiaca dovuta a cardiopatia congenita (CHD) (WP09). Età media 555 giorni, peso medio di 8,92 kg e altezza 74,01 cm. Il 46 % era composto da pazienti di sesso femminile e il 54 % di sesso maschile. I dati sono presentati di seguito.

Nei bambini affetti da DCM, i valori medi di NT-proBNP (intervallo) non variavano da 32 (da 5 a 1 777) pmol/L all'inizio a 35 (da 3 a 1 302) pmol/L (p=ns) al termine dello studio. Solo il 10 % dei pazienti di questa coorte non era trattato con ACE inibitore. Nei bambini affetti da CHD, i livelli di Nt-proBNP erano più bassi alla fine dello studio rispetto all'inizio. Il valore medio degli Nt-proBNP all'inizio dello studio era di 171 (da 1 a 2 789) pmol/L e di 73 (da 5 a 2 165) pmol/L (p=ns) alla fine. In questa coorte il 44 % dei pazienti non era trattato con ACE inibitori.

Nei pazienti affetti da DCM, i valori medi dell'ecocardiografia (frazione di accorciamento) (\pm SD) sono leggermente aumentati, ma sono aumentati in modo significativo in tutti i pazienti, dal 22,3 % (SD 7,3) al 25,1 % (SD 7,8) ($p < 0,05$; t-test), il che riflette un miglioramento delle condizioni cardiache dei pazienti in tutte le fasce di età. Nei pazienti con CHD, la frazione di accorciamento è rimasta pressoché invariata durante il periodo di studio. I valori medi (\pm SD) allo screening e alle visite di fine studio erano rispettivamente del 38,7 % (SD 8,6) e del 38,5 % (SD 6,2).

In termini di effetti sul RAAS, la renina, l'attività della renina plasmatica e l'angiotensina I sono tutte aumentate al termine dei due studi rispetto ai valori pre-dose. Le concentrazioni di aldosterone erano diminuite 4 ore dopo la somministrazione di compresse orodispersibili di enalapril e al termine dello studio. È improbabile che le variazioni osservate siano una conseguenza del decorso naturale della malattia o dei cambiamenti del sistema renina-angiotensina-aldosterone in funzione dello sviluppo. Una tendenza analoga per i 4 parametri del sistema RAAS è stata osservata nelle coorti non trattate con ACE inibitori e in quelle pre-trattate con ACE inibitori, nelle quali la differenza principale risiedeva nei livelli pre-dose al basale. Le variazioni osservate nei marcatori del RAAS nel corso del trattamento con compresse orodispersibili di enalapril rientrano nell'andamento atteso dell'inibizione dell'ACE.

I dati disponibili negli studi clinici sull'uso di AQUMELDI nei lattanti di età inferiore a 1 mese sono scarsi (n = 4).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Enalapril per via orale è assorbito rapidamente; il picco di concentrazione sierica di enalapril viene raggiunto entro un'ora dalla somministrazione. In base al recupero urinario, il grado di assorbimento del medicinale dalla compressa orale di enalapril è di circa il 60 %. Enalapril viene rapidamente e ampiamente idrolizzato a enalaprilato, un potente inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina.

L'assorbimento delle compresse orodispersibili di AQUMELDI non dovrebbe essere influenzato dall'assunzione di cibo.

Distribuzione

Come descritto nella popolazione adulta, nell'ambito di un intervallo di concentrazioni rilevanti dal punto di vista terapeutico, enalaprilato che si lega alle proteine plasmatiche umane non supera il 60 %. Negli adulti, il volume apparente di distribuzione (V/F) di enalapril da AQUMELDI era di 93,15 L (SD 33,23 L).

Biotrasformazione

Fatta eccezione per la conversione a enalaprilato, non esistono evidenze di un metabolismo significativo di enalapril.

Eliminazione

Enalaprilato viene eliminato essenzialmente per via renale. Negli adulti, dopo una singola dose orale di enalapril (10 mg), il 18 % della dose somministrata è stata riscontrata nelle urine e il 6 % nelle feci sotto forma di enalapril intatto, rispetto al 43 % di enalaprilato nelle urine e al 27 % nelle feci. La cinetica di eliminazione di enalaprilato è bifasica: una fase iniziale riflette la filtrazione renale (emivita di eliminazione: da 2 a 6 ore) e una successiva fase prolungata (emivita di eliminazione terminale: 36 ore) e si presume rappresenti l'equilibrio farmacologico dai siti di legame dell'enzima ACE.

Le concentrazioni di enalaprilato allo stato stazionario sono raggiunte dopo 3 o 4 dosi di enalapril. I principali componenti nell'urina sono enalaprilato, che rappresenta circa il 40 % della dose, ed enalapril intatto (circa il 20 %). L'emivita di eliminazione per enalapril da AQUMELDI negli adulti era di 0,77 ore (SD 0,11 h) e la clearance orale (CL/F) 87,54 l/h (SD 33,45 l/h).

Popolazioni speciali

Compromissione renale

L'esposizione a enalapril e enalaprilato è maggiore nei pazienti con insufficienza renale. Nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina 40-60 mL/min) l'AUC allo stato stazionario di enalaprilato era circa due volte superiore a quella dei pazienti con funzione renale normale dopo la somministrazione di 5 mg una volta al giorno. Nell'insufficienza renale severa (clearance della creatinina \leq 30 mL/min), l'AUC era aumentata di circa 8 volte. L'emivita efficace di enalaprilato a seguito di molteplici dosi di enalapril maleato viene prolungata a questo livello di insufficienza renale e il tempo necessario per raggiungere lo stato stazionario è ritardato (cfr. paragrafo 4.2). Enalaprilato può essere eliminato dalla circolazione generale mediante emodialisi. La clearance della dialisi è di 62 mL/min.

Allattamento

Dopo una singola dose orale di 20 mg in cinque donne nel periodo post-partum, il livello medio di picco di enalapril nel latte è stato di 1,7 μ g/L (intervallo da 0,54 a 5,9 μ g/L) da 4 a 6 ore dopo la dose. Il picco medio di enalaprilato è stato di 1,7 μ g/L (intervallo da 1,2 a 2,3 μ g/L); i picchi si sono verificati in momenti diversi nelle 24 ore. Sulla base dei dati relativi ai livelli di picco nel latte, l'assunzione massima stimata di un lattante esclusivamente allattato al seno sarebbe pari a circa lo 0,16 % della dose materna aggiustata per il peso.

Una donna che aveva assunto enalapril orale 10 mg al giorno per 11 mesi presentava livelli di picco di enalapril nel latte pari a 2 μ g/L 4 ore dopo una dose e livelli di picco di enalaprilato di 0,75 μ g/L circa 9 ore dopo la dose. La quantità totale di enalapril ed enalaprilato misurata nel latte nelle 24 ore è stata rispettivamente di 1,44 μ g/L e 0,63 μ g/L di latte.

I livelli di enalaprilato nel latte non erano rilevabili ($< 0,2$ μ g/L) 4 ore dopo una singola dose di enalapril di 5 mg in una madre e di 10 mg in due madri; i livelli di enalapril non sono stati determinati.

Popolazione pediatrica

Nei bambini con DCM, le concentrazioni plasmatiche massime normalizzate per dose e peso (C_{max}) sono state di 203 ng/mL/mg \times kg per enalapril e di 155 ng/mL/mg \times kg per enalaprilato, con elevati coefficienti di variazione del 73 % per enalapril e del 61 % per enalaprilato. Le concentrazioni plasmatiche massime (T_{max}) sono state di 1,7 ore per enalapril e di 4,6 ore per enalaprilato, dopo la

somministrazione della compressa orodispersibile di enalapril. Nei bambini con CHD, le concentrazioni plasmatiche massime normalizzate per dose e peso (C_{max}) sono state di 274 ng/ml/mg × kg per enalapril e di 178 ng/ml/mg × kg per enalaprilato, con elevati coefficienti di variazione del 58 % per enalapril e del 82 % per enalaprilato. Le concentrazioni plasmatiche massime (T_{max}) sono state di 1,8 ore per enalapril e di 6,3 ore per enalaprilato, dopo la somministrazione della compressa orodispersibile di enalapril.

I dati provenienti da studi clinici condotti su bambini con insufficienza cardiaca in terapia con AQUMELDI consentono il confronto dei parametri farmacocinetici nei bambini con DCM e CHD, in pazienti di età compresa tra 1 mese e meno di 6 anni (cfr. tabella di seguito). In questa fascia di età, i pazienti con DCM hanno mostrato un'esposizione (AUC) inferiore del 50 % ad enalapril rispetto ai pazienti con CHD. Il metabolismo del metabolita attivo enalaprilato, tuttavia, è stato lo stesso per entrambi i gruppi. Il tempo necessario per raggiungere le concentrazioni massime T_{max} di enalapril è stato simile.

		Enalapril	Enalaprilato	Enalapril	Enalaprilato	Enalapril	Enalaprilato
	<i>n</i>	AUC _{tau} , ss, norm (ng/mL·h/mg·kg)		C _{max} , ss, norm (ng/mL/mg·kg)		t-max o tmax, ss (h)	
DCM da 1 mese a < 6 anni	20	428,3 (235,5– 1 338,2)	1040,1 (0–4 468,2)	136,4 (44– 760,8)	120,4 (0–516,3)	1,99 (0,93– 4,17)	5,37 (0–12,02)
CHF da 1 mese a < 6 anni	60	785,1	1 166,3	261,0	142,1	1,98	6,0
p DCM vs CHD		0,0025	0,4517	0,051	0,9543	0,7632	0,0095

L'emivita di eliminazione ($T_{1/2}$) di enalapril da AQUMELDI nei bambini è stata di 1,67 ore, mentre quella di enalaprilato è stata di 21,66 ore.

Sebbene non siano disponibili risultati pubblicati che descrivano la farmacocinetica di enalapril nei bambini con compromissione renale, poiché il medicinale e il suo metabolita attivo sono escreti prevalentemente per via renale, la compromissione della funzione renale dovrebbe portare a elevati livelli di enalapril ed enalaprilato. Si deve pertanto adattare opportunamente la dose di enalapril e monitorare la funzionalità renale (cfr. paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per gli esseri umani, in base agli studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Gli studi di tossicità per la riproduzione indicano che enalapril non ha effetti sulla fertilità e sulla capacità riproduttiva dei ratti e non è teratogeno. In uno studio in cui i ratti femmina sono stati sottoposti a dosaggio prima dell'accoppiamento durante la gestazione, si è verificato un aumento dell'incidenza di decessi di cuccioli durante l'allattamento. È stato dimostrato che il composto attraversa la barriera placentare ed è escreto nel latte materno. Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, come classe, hanno mostrato di essere fetotossici (causando lesioni e/o decesso del feto) se somministrati nel secondo o terzo trimestre.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)
Crospovidone
Poli(acetato di vinile)
Povidone
Sodio laurilsolfato
Sodio stearil fumarato
Silice colloidale anidra –solo compressa da 0,25 mg
Ferro ossido giallo (E172) –solo compressa da 1 mg

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

AQUMELDI 0,25 mg, compresse orodispersibili

2 anni.

Dopo la prima apertura, utilizzare entro 100 giorni.

AQUMELDI 1 mg, compresse orodispersibili

18 mesi.

Dopo la prima apertura, utilizzare entro 100 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso

Flacone di polietilene ad alta densità con tappo in polipropilene (dotato di un sistema di chiusura a prova di bambino e di manomissione e di un essiccante di silice integrato) e misurino per consentire l'estrazione delle compresse dal flacone.

AQUMELDI 0,25 mg e AQUMELDI 1 mg sono disponibili in flaconi da 50, 100 o 200 compresse, ciascuna.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Quando il flacone viene aperto per la prima volta, è necessario rompere il sigillo:

- tenere il flacone saldamente con una mano.
- Con l'altra mano: spingere saldamente verso il basso e girare il tappo in senso antiorario.
- Continuare a girare fino alla rottura del sigillo.

Date le ridotte dimensioni delle compresse orodispersibili, utilizzare il misurino fornito nella confezione per facilitarne l'estrazione dal flacone. Per quanto possibile, evitare di toccare le compresse con le mani.

Somministrazione di dosi < 0,25 mg

Se la dose iniziale è inferiore a 0,25 mg, si può ottenere una dose inferiore collocando una compressa da 0,25 mg in una siringa per somministrazione orale da 10 mL, aggiungendo acqua di rubinetto fino al segno dei 10 ml, ruotando la siringa per 3 minuti per far sciogliere completamente la compressa e somministrando il volume necessario al paziente (1 mL conterrà 0,025 mg di enalapril, 4 mL conterranno 0,1 mg di enalapril). Nei bambini di età inferiore a 6 mesi deve essere utilizzata acqua sterilizzata. Dopo la completa dispersione della compressa orodispersibile nella siringa per somministrazione orale, il volume necessario deve essere utilizzato immediatamente.

Somministrazione attraverso un sondino per l'alimentazione enterale

Per alcuni pazienti può rendersi necessaria la somministrazione attraverso una sonda per l'alimentazione enterale. AQUMELDI si disperde rapidamente nell'acqua di rubinetto e può essere somministrato una volta disciolto. Nei bambini di età inferiore a 6 mesi deve essere utilizzata acqua sterilizzata. AQUMELDI deve essere disperso solo in acqua con l'ausilio di una siringa che viene fatta ruotare o agitata per 3 minuti. In 1 mL possono essere disperse massimo quattro compresse orodispersibili per volta. Se al bambino viene somministrato il medicinale attraverso un sondino per l'alimentazione, iniettare nel sondino almeno 3 mL di acqua dopo aver somministrato il medicinale.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Proveca Pharma Limited
2 Dublin Landings
North Wall Quay
Dublino 1
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AQUMELDI 0,25 mg, compresse orodispersibili

EU/1/23/1717/001

EU/1/23/1717/002

EU/1/23/1717/003

AQUMELDI 1 mg, compresse orodispersibili

EU/1/23/1717/004

EU/1/23/1717/005

EU/1/23/1717/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 novembre 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Pharbil Waltrop GmbH
Im Wirrigen 25
45731 Waltrop
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nell'RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

L'RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aqumeldi 0,25 mg, compresse orodispersibili
enalapril maleato
Per bambini dalla nascita fino a meno di 18 anni di età

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa orodispersibile contiene 0,25 mg di enalapril maleato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse orodispersibili

Un flacone contenente 50 compresse orodispersibili
Un flacone contenente 100 compresse orodispersibili
Un flacone contenente 200 compresse orodispersibili
Un misurino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo la prima apertura, utilizzare entro 100 giorni.
Data di apertura: _____

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Proveca Pharma Limited
2 Dublin Landings
North Wall Quay
Dublino 1
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1717/001
EU/1/23/1717/002
EU/1/23/1717/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

AQUMELDI 0,25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Aqumeldi 0,25 mg, compresse orodispersibili
enalapril maleato
Per bambini dalla nascita fino a meno di 18 anni

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa orodispersibile contiene 0,25 mg di enalapril maleato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compresse orodispersibili

50 compresse orodispersibili
100 compresse orodispersibili
200 compresse orodispersibili

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Dopo la prima apertura, utilizzare entro 100 giorni.
Data di apertura: _____

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Proveca Pharma Limited
2 Dublin Landings
North Wall Quay
Dublino 1
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1717/001
EU/1/23/1717/002
EU/1/23/1717/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aqumeldi 1 mg, compresse orodispersibili
enalapril maleato
Per bambini dalla nascita fino a meno di 18 anni di età

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa orodispersibile contiene 1 mg di enalapril maleato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse orodispersibili

Un flacone contenente 50 compresse orodispersibili
Un flacone contenente 100 compresse orodispersibili
Un flacone contenente 200 compresse orodispersibili
Un misurino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo la prima apertura, utilizzare entro 100 giorni.
Data di apertura: _____

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Proveca Pharma Limited
2 Dublin Landings
North Wall Quay
Dublino 1
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1717/004
EU/1/23/1717/005
EU/1/23/1717/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

AQUMELDI 1 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Aqumeldi 1 mg, compresse orodispersibili
enalapril maleato
Per bambini dalla nascita fino a meno di 18 anni

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa orodispersibile contiene 1 mg di enalapril maleato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compresse orodispersibili

50 compresse orodispersibili
100 compresse orodispersibili
200 compresse orodispersibili

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Dopo la prima apertura, utilizzare entro 100 giorni.
Data di apertura: _____

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Proveca Pharma Limited
2 Dublin Landings
North Wall Quay
Dublino 1
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1717/004
EU/1/23/1717/005
EU/1/23/1717/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Aqumeldi 0,25 mg, compresse orodispersibili

Aqumeldi 1 mg, compresse orodispersibili

enalapril maleato

Legga attentamente questo foglio prima che lei o il bambino prendiate questo medicinale, perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei o il bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi o a quelli del bambino, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se lei o il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Aqumeldi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che lei/il bambino usi Aqumeldi
3. Come usare Aqumeldi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Aqumeldi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Aqumeldi e a cosa serve

Aqumeldi contiene il principio attivo enalapril maleato.

È indicato nei bambini e negli adolescenti dalla nascita ai 17 anni per il trattamento dell'insufficienza cardiaca (incapacità del cuore di pompare una quantità sufficiente di sangue nell'organismo).

Enalapril appartiene a un gruppo di medicinali denominati inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori), il che significa che impedisce a un enzima (proteina) presente nell'organismo di formare l'ormone angiotensina II. Restringendo i vasi sanguigni, l'angiotensina II può causare un innalzamento della pressione arteriosa che costringe il cuore a lavorare più intensamente per pompare il sangue nell'organismo. L'angiotensina II rilascia anche ormoni, come l'aldosterone, che aumentano la pressione arteriosa provocando la ritenzione di liquidi.

Bloccando la formazione dell'angiotensina II, Aqumeldi modifica il sistema ormonale coinvolto nella pressione arteriosa e l'equilibrio dei liquidi all'interno dell'organismo. Tale azione contribuisce ad abbassare la pressione arteriosa e aumenta l'apporto di sangue e ossigeno al cuore. Di solito il medicinale inizia ad avere effetto entro un'ora, ma possono essere necessarie diverse settimane di trattamento prima che le condizioni del paziente migliorino.

2. Cosa deve sapere prima che lei/il bambino usi Aqumeldi

Non usi Aqumeldi se lei o il bambino

- siete allergici a enalapril maleato, ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6) o ad altri ACE inibitori (come captopril, lisinopril o ramipril). Gli ACE

inibitori sono utilizzati per il trattamento della pressione arteriosa alta o dell'insufficienza cardiaca);

- avete mai avuto una reazione di angioedema (rapido gonfiore sottocutaneo in parti del corpo quali il volto, la gola, le braccia e le gambe, che può essere potenzialmente letale se il gonfiore della gola blocca le vie aeree) in seguito all'assunzione di un altro inibitore ACE o quando la causa dell'angioedema non era nota o era ereditaria;
- se lei è incinta da più di 3 mesi. È inoltre preferibile evitare Aqumeldi all'inizio della gravidanza (vedere paragrafo 2 "Gravidanza, allattamento e fertilità");
- soffrite di diabete o avete una ridotta funzione renale e siete in terapia con un medicinale per la riduzione della pressione arteriosa contenente aliskiren (vedere paragrafo 2 "Altri medicinali e Aqumeldi");
- avete assunto o state attualmente assumendo sacubitril/valsartan, un medicinale usato per il trattamento di un tipo di insufficienza cardiaca (cronica) a lungo termine, in quanto il rischio di angioedema è maggiore. Attendete almeno 36 ore dopo l'ultima dose di sacubitril/valsartan prima di assumere Aqumeldi;
- soffrite di malattia renale grave.

Per qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Aqumeldi.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Aqumeldi se lei o il bambino:

- avete un problema cardiaco denominato ostruzione alla valvola ventricolare sinistra, ostruzione al tratto di efflusso o shock cardiogeno;
- avete un'affezione che riguarda i vasi sanguigni nel cervello (ad es. stenosi, trombosi, embolia, emorragia);
- avete una malattia vascolare del collagene (affezioni che causano infiammazione di lunga durata nei tessuti connettivi, vale a dire i tessuti che tengono insieme le ossa, i muscoli e i legamenti);
- state seguendo una terapia immunosoppressiva (utilizzata per ridurre la risposta immunitaria dell'organismo), un trattamento con allopurinolo (utilizzato per ridurre i livelli di acido urico) o procainamide (usato per il trattamento dei disturbi del ritmo cardiaco). In questi casi, enalapril può aumentare il rischio di bassi livelli di neutrofili (neutropenia), un tipo di globuli bianchi che combatte le infezioni, livelli molto bassi di un tipo di globuli bianchi detti granulociti (agranulocitosi) che sono importanti per combattere le infezioni, bassi livelli di piastrine nel sangue (trombocitopenia) che possono portare a sanguinamento e comparsa di lividi e bassi livelli di globuli rossi (anemia) che possono causare stanchezza e cute pallida (vedere paragrafo 2 "Altri medicinali e Aqumeldi");
- avete avuto in passato una reazione allergica agli ACE inibitori, con gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o della gola con difficoltà a deglutire o respirare (angioedema). L'angioedema può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento con Aqumeldi. In caso di comparsa dei sintomi, Aqumeldi deve essere sospeso e si deve chiamare immediatamente un medico per richiedere un trattamento. Deve essere consapevole del fatto che i pazienti neri sono a maggior rischio di questi tipi di reazioni agli ACE inibitori (medicinali che agiscono come Aqumeldi). Il rischio di angioedema può essere maggiore nei pazienti che assumono altri medicinali (vedere paragrafo 2 "Altri medicinali e Aqumeldi");
- soffrite di un problema renale (compreso il trapianto di rene) diabete, disidratazione, improvviso peggioramento dell'insufficienza cardiaca, un accumulo di acido nell'organismo o l'uso di diuretici (comprese per urinare) che mantengono la quantità di potassio nel sangue (come spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride) o di sostituti che contengono potassio o medicinali per i quali è noto che aumentano il potassio nel sangue (come eparina, trimetoprim o cotrimossazolo). Queste situazioni possono portare a livelli elevati di potassio nel sangue (iperkaliemia) che possono provocare stanchezza, debolezza muscolare, nausea e disturbi del ritmo cardiaco. Il medico potrebbe dover aggiustare la dose di Aqumeldi o controllare regolarmente la quantità di potassio nel sangue (vedere paragrafo 2 "Altri medicinali e Aqumeldi");
- avete un problema con le arterie renali, in quanto ciò può aumentare il rischio di bassa pressione arteriosa o di disfunzione renale;

- siete stati molto male (vomito eccessivo) o di recente avete avuto una forte diarrea;
- avete il diabete. È necessario controllare i livelli di zucchero nel sangue, che possono essere bassi soprattutto durante il primo mese di trattamento. Anche la quantità di potassio nel sangue può essere più elevata;
- siete in dialisi, poiché potrebbe essere necessario modificare la dose di Aquumeldi;
- avete la pressione arteriosa bassa (si può notare perché si hanno svenimenti o capogiri, soprattutto stando in piedi);
- state assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali utilizzati per il trattamento della pressione arteriosa alta: un bloccante dei recettori dell'angiotensina II (ARB) (noto anche come sartani, ad esempio valsartan, telmisartan, irbesartan) poiché possono aumentare il rischio di pressione arteriosa bassa, elevato potassio nel sangue e problemi renali (vedere paragrafo 2 "Altri medicinali e Aquumeldi");
- il bambino ha meno di 1 mese di età e presenta un problema al fegato o ittero (ingiallimento della pelle e del bianco dell'occhio);
- il bambino ha meno di 1 mese di età, in quanto i bambini molto piccoli sono maggiormente a rischio di problemi di bassa pressione arteriosa, problemi renali ed elevati livelli di potassio nel sangue.

Il medico può controllare regolarmente la funzione renale, la pressione arteriosa e il livello di elettroliti (ad es. potassio) nel suo sangue o in quello del bambino.

Se non ha la certezza che una delle condizioni sopra descritte si applichi a lei o al bambino, consulti il medico o il farmacista prima di somministrare Aquumeldi.

Se lei o il bambino state per sottoporvi a un intervento medico

Informi il medico che lei o il bambino state assumendo Aquumeldi qualora stiate per essere sottoposti a uno degli interventi seguenti:

- qualsiasi intervento chirurgico o medicinale atto a rendere insensibili (anestetico) (anche presso il dentista);
- desensibilizzazione come trattamento per le allergie, ad esempio con veleno di api o di vespa (veleno di imenotteri);
- trattamento per l'eliminazione del colesterolo dal sangue chiamato LDL-afèresi.

Se rientra in uno dei casi sopra elencati, si rivolga al medico o al dentista prima di avviare l'intervento.

Altri medicinali e Aquumeldi

Informi il medico o il farmacista se lei o il bambino state assumendo, avete recentemente assunto o potreste assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli non soggetti a prescrizione medica. Sono compresi i medicinali a base di erbe. Il medico potrebbe dover modificare la sua dose o quella del bambino e/o prendere altre precauzioni.

L'assunzione di Aquumeldi con i seguenti medicinali può influenzare il modo in cui Aquumeldi o i medicinali elencati agiscono o può aumentare il rischio di effetti indesiderati:

- **antipertensivi**, medicinali per abbassare la pressione arteriosa (diversi tipi sono elencati di seguito):
 - bloccanti dei recettori dell'angiotensina II (ARB), talvolta denominati sartani (ad es. losartan, valsartan);
 - aliskiren;
 - beta-bloccanti (ad es. atenololo, propranololo);
 - diuretici (medicinali che aumentano la produzione di urina) (ad es. furosemide, clorotiazide);
 - vasodilatatori [medicinali per aprire (dilatare) i vasi sanguigni] (ad es. nitroglicerina, isosorbide mononitrato);
 - inibitori della neprilisina (ad es. sacubitril, racecadotril).

Il rischio di angioedema (gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o della gola con difficoltà di deglutizione o di respirazione) può aumentare quando si usano questi medicinali (vedere paragrafo 2 “Non usi Aqumeldi se lei o il bambino”).

- **medicinali che preservano il potassio**, medicinali che aumentano il potassio nel sangue possono causare un'eccessiva concentrazione di potassio (di seguito sono elencati diversi tipi):
 - integratori di potassio e sostituti del sale;
 - diuretici risparmiatori di potassio (medicinali che aumentano la produzione di urina) (ad es. spironolattone, amiloride);
 - antibiotici, usati per il trattamento di infezioni batteriche (ad es. trimetoprima e cotrimossazolo);
 - eparina utilizzata per fluidificare il sangue e prevenire la formazione di coaguli;
- **litio**, medicinale per il trattamento della depressione;
- **antidepressivi triciclici** usati per il trattamento della depressione (ad es. amitriptilina);
- **antipsicotici**, medicinali per il trattamento di problemi di salute mentale;
- **medicinali per la tosse e il raffreddore** e **medicinali per la riduzione del peso** (ad es. pseudoefedrina, amfetamina);
- **oro** usato per il trattamento del dolore o dell'artrite;
- **medicinali antidiabetici, tra cui insulina e vildagliptin**, usati per abbassare i livelli di zucchero nel sangue;
- **farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)**, medicinali per ridurre l'infiammazione e alleviare il dolore (di seguito sono elencati diversi tipi):
 - inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 (inibitori della COX-2, per esempio ibuprofene);
 - acido acetilsalicilico (aspirina);
- **medicinali contro il rigetto del trapianto**, utilizzati per prevenire il rigetto del trapianto d'organo (ad esempio ciclosporina, temsirolimus, sirolimus, everolimus).

Se non ha la certezza che una delle condizioni sopra descritte si applichi a lei o al bambino, consulti il medico o il farmacista prima di somministrare Aqumeldi.

Aqumeldi con cibi, bevande e alcol

Lei o il bambino non dovete bere alcol durante l'assunzione di Aqumeldi. L'alcol può causare un abbassamento eccessivo della pressione arteriosa e lei o il bambino potete manifestare capogiro, stordimento o svenimento.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Deve informare il medico se ritiene che lei o sua figlia siate (o potreste essere) in gravidanza. Di norma, il medico le consiglierà di sospendere l'assunzione di Aqumeldi prima di iniziare una gravidanza, o non appena ne sarà a conoscenza, e di assumere un altro medicinale al posto di Aqumeldi.

Aqumeldi è non raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto quando la paziente è in gravidanza da più di 3 mesi, in quanto può causare gravi danni al nascituro se usato dopo il terzo mese di gravidanza (vedere paragrafo 2 “Non usi Aqumeldi se lei o il bambino”).

Se lei è una donna in età fertile deve usare misure contraccettive efficaci durante e fino a 1 settimana dopo il trattamento.

Allattamento

Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l'allattamento al seno e valuti con lui l'opportunità di interrompere l'allattamento o sospendere il trattamento con Aqumeldi.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Aqumeldi può causare sonnolenza a lei o al bambino o avere effetti sulla concentrazione e la coordinazione. Ciò può incidere sulla capacità di svolgere compiti che richiedono particolari abilità come guidare, andare in bicicletta o utilizzare macchinari.

Aqumeldi contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, vale a dire che è essenzialmente “privo di sodio”.

3. Come usare Aqumeldi

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose sarà consigliata dal medico e dipenderà dal suo peso o da quello del bambino e dalla risposta al trattamento.

- La dose iniziale raccomandata è fino a 2 mg come dose singola.
- La dose di mantenimento raccomandata è da 1 mg a 20 mg una volta al giorno.

Il pediatra le consiglierà quando aumentare la dose in base alla pressione arteriosa del bambino, ai livelli di potassio presenti nel sangue e alla funzione renale.

ISTRUZIONI PER L'USO

Legga attentamente prima di utilizzare una o più compresse orodispersibili.

Aqumeldi deve essere assunto solo per via orale. Si tratta di una compressa orodispersibile, il che significa che si scioglie in bocca o in acqua. La compressa può essere assunta con o senza cibo.

1. Poiché le compresse sono di dimensioni ridotte, utilizzi il misurino fornito nella confezione per facilitarne l'estrazione dal flacone. Per quanto possibile, evitare di toccare le compresse con le mani.
2. Posizioni la compressa o le compresse orodispersibili sulla lingua o nello spazio tra la gengiva e la guancia (cavità buccale) e le faccia sciogliere.
3. Non spezzi le compresse orodispersibili.

Se la dose prescritta dal medico è inferiore a 0,25 mg, questa può essere ottenuta come segue:

1. introduca una compressa orodispersibile da 0,25 mg da sciogliere in una siringa per somministrazione orale da 10 mL.
2. Prelevi 10 mL di acqua di rubinetto fresca con la siringa (fino al segno dei 10 mL). Nei bambini di età inferiore a 6 mesi deve essere utilizzata acqua sterilizzata.
3. Ruoti con cautela la siringa per 3 minuti fino al completo scioglimento della compressa orodispersibile.
4. Otterrà in tal modo una concentrazione di 0,025 mg/mL di enalapril maleato.
5. Della soluzione risultante, 1 mL conterrà 0,025 mg di enalapril e 4 mL conterranno 0,1 mg di enalapril.
6. Il volume di dispersione necessario deve quindi essere somministrato immediatamente al paziente; non conservi la dispersione nella siringa per somministrazione orale.

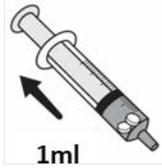
Se a lei o al bambino viene somministrato il medicinale attraverso un sondino per l'alimentazione, segua la procedura seguente:

1. estraiga lo stantuffo dalla siringa che si usa con il sondino per l'alimentazione (siringa non fornita) e collochi il numero desiderato di compresse orodispersibili nella canna della siringa.

Nota: in 1 mL è possibile sciogliere al massimo quattro compresse orodispersibili per volta; può essere necessario ripetere la procedura che segue per ottenere la dose raccomandata.



2. Collochi nuovamente lo stantuffo nella siringa e prelevi 1 mL di acqua di rubinetto fresca. Nei bambini di età inferiore a 6 mesi deve essere utilizzata acqua sterilizzata.



3. Tappi la siringa e la ruoti o la agiti con cautela per 3 minuti affinché le compresse orodispersibili si sciolgano.



4. Tolga il tappo e somministri la dose attraverso la sonda per l'alimentazione.



5. Sciacqui la sonda per l'alimentazione con almeno 3 mL di acqua dopo la somministrazione del medicinale.

La soluzione deve essere somministrata immediatamente a lei o al bambino. Non la conservi.

Le sonde per l'alimentazione standard (poliuretano, polivinilcloruro e silicone) sono state considerate adatte all'uso con questo medicinale.

Se lei o il bambino prendete più Aqumeldi di quanto dovete

Non assumete più medicinale di quanto prescritto dal medico. Se lei o il bambino avete ingerito più compresse di quante prescritte dal medico, contattate immediatamente il pronto soccorso dell'ospedale più vicino o il medico. Porti con sé la confezione del medicinale.

I segni e i sintomi più comuni di sovradosaggio sono calo della pressione arteriosa (si possono avere capogiro o stordimento) e uno stato di quasi completa mancanza di coscienza (torpore). Altri sintomi possono includere battito cardiaco accelerato ed energico, polso rapido, ansia, tosse, problemi renali e respirazione veloce.

Se lei o il bambino dimenticate di prendere Aqumeldi

Se lei o il bambino dimenticate di prendere Aqumeldi, tralasciate la dose persa.

Prendete la dose successiva come di consueto.

Non prendete una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se lei o il bambino interrompete il trattamento con Aqumeldi

Non interrompa la somministrazione di Aqumeldi a meno che non glielo prescriva il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

I seguenti effetti indesiderati gravi sono stati riferiti in pazienti adulti. Se lei o il bambino manifestate uno di questi effetti indesiderati, interrompete l'uso del medicinale e consultate un medico d'urgenza:

- gonfiore delle labbra, degli occhi, della bocca o della gola che può causare difficoltà nel respirare o deglutire (angioedema) – comune;
- disturbi del sangue tra cui variazioni dei valori del sangue, quali diminuzione del numero di globuli bianchi e rossi, diminuzione dell'emoglobina, diminuzione del numero di piastrine – non comune;
- infarto (probabilmente dovuto a una pressione arteriosa molto bassa in alcuni pazienti ad alto rischio, compresi quelli con problemi di circolazione sanguigna del cuore o del cervello) – non comune;
- ictus (probabilmente dovuto a una pressione arteriosa molto bassa nei pazienti ad alto rischio) – non comune;
- disturbi del sangue (depressione dell'attività midollare), compresi alterazione dei valori sanguigni quali un minor numero di globuli bianchi (neutropenia), un minor numero di piastrine (trombocitopenia), livelli inferiori di emoglobina, livelli inferiori di ematocrito, pancitopenia, agranulocitosi – raro;
- reazioni cutanee grave con arrossamento e desquamazione della pelle, vesciche o piaghe aperte (sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica) – raro;
- eruzione cutanea o bruciore improvviso, inatteso, arrossamento o desquamazione della pelle – raro;
- il midollo osseo cessa di produrre nuove cellule ematiche causando stanchezza, minore capacità di combattere le infezioni ed emorragia incontrollata (anemia aplastica) – raro;
- infiammazione del fegato, malattia del fegato (epatopatia), aumento degli enzimi epatici o della bilirubina (misurati nei test), ittero (ingiallimento della pelle e/o degli occhi) – raro.

Effetti indesiderati osservati nei bambini che assumono Aqumeldi contro insufficienza cardiaca:

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10)

- Capogiro, pressione arteriosa bassa (capogiro posturale)
- Tosse
- Vomito
- Livelli elevati di potassio (iperkaliemia), misurati nel sangue
- Lievi aumenti dell'albumina proteica nell'urina (microalbuminuria)

Lei o il bambino potreste avvertire capogiri quando iniziate ad assumere Aqumeldi. Ciò è causato da un calo della pressione arteriosa. In tal caso, sarà utile sdraiarsi. Si rivolga al medico o al pediatra.

Altri possibili effetti indesiderati osservati in adulti trattati con enalapril includono:

Molto comuni (può riguardare più di 1 persona su 10)

- Capogiro
- Debolezza (astenia)
- Nausea
- Visione annebbiata
- Tosse

Comuni (può riguardare fino a 1 persona su 10)

- Diarrea
- Dolore addominale
- Vomito
- Eruzione cutanea
- Mal di testa
- Svenimento (sincope)
- Pressione arteriosa bassa
- Alterazioni del ritmo cardiaco
- Battito cardiaco accelerato
- Angina
- Dolore toracico
- Stanchezza (affaticamento)
- Depressione
- Livello aumentato di potassio (iperkaliemia), misurato negli esami del sangue
- Livelli aumentati di creatinina (aumento della creatinina sierica), misurata negli esami del sangue
- Perdita anomala di albumina nelle urine (microalbuminuria), misurata negli esami delle urine
- Alterazione del senso del gusto
- Respiro affannoso (dispnea)

Non comuni (può riguardare fino a 1 persona su 100)

- Indigestione
- Stipsi
- Perdita di appetito (anoressia)
- Transito lento del cibo attraverso l'intestino
- Infiammazione del pancreas
- Stomaco irritato (irritazione gastrica)
- Bocca secca
- Ulcera
- Compromissione della funzione renale
- Insufficienza renale
- Naso che cola
- Raucedine
- Mal di gola
- Battiti cardiaci veloci o irregolari (palpitazioni)
- Eccessiva distruzione dei globuli rossi con conseguente stanchezza e pallore (anemia emolitica)
- Confusione
- Difficoltà a dormire
- Sonnolenza
- Nervosismo
- Formicolio o intorpidimento della pelle
- Sensazione di capogiro (vertigine)
- Fischio nelle orecchie (tinnito)
- Asma
- Costrizione toracica associata ad asma (broncospasmo)
- Aumento della traspirazione
- Prurito

- Orticaria
- Perdita di capelli
- Crampi muscolari
- Rossore
- Bassa pressione arteriosa in posizione eretta (ipotensione posturale)
- Sensazione di malessere
- Febbre
- Impotenza (disfunzione erettile)
- Elevati livelli di proteine nelle urine (misurati in un test)
- Bassi livelli di zucchero nel sangue
- Bassi livelli di sodio (iponatremia), misurati nel sangue
- Elevati livelli di urea nel sangue misurati nel sangue

Rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000)

- Piccole bolle piene di liquido sulla pelle (pemfigo)
- Compromissione epatica (insufficienza del fegato)
- Problemi con il flusso della bile (colestasi)
- Enzimi epatici aumentati
- Fenomeno di Raynaud, in cui le mani e i piedi possono diventare molto freddi e pallidi a causa della pressione arteriosa bassa
- Malattie autoimmuni
- Sogni insoliti
- Disturbi del sonno
- Accumulo di liquido o di altre sostanze nei polmoni (osservato ai raggi X)
- Infiammazione del naso
- Infiammazione dei polmoni causata da un accumulo di cellule del sangue con conseguente difficoltà di respirazione (polmonite eosinofila)
- Infiammazione della bocca (stomatite)
- Infiammazione della lingua (glossite)
- Piaghe nella bocca (ulcera aftosa)
- Minore quantità di urina prodotta
- Disturbo della pelle dovuto a una reazione allergica o a un'infezione (eritema multiforme)
- Ingrossamento delle mammelle negli uomini
- Gonfiore delle ghiandole del collo, dell'ascella o dell'inguine
- Gonfiore delle mani, dei piedi o delle caviglie

Molto rari (può riguardare fino a 1 persona su 10 000)

- Gonfiore nell'intestino (angioedema intestinale)

Non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Sovrapproduzione di ormone antidiuretico, un ormone che aiuta i reni a controllare la quantità di acqua che l'organismo perde attraverso l'urina, che causa ritenzione di liquidi, con conseguente debolezza, affaticamento o confusione (sindrome da inappropriata secrezione di ormone diuretico, SIADH)
- Reazioni cutanee gravi. È stato riferito un complesso di sintomi che può comprendere alcuni o tutti i seguenti sintomi: febbre, infiammazione dei vasi sanguigni (serosite/vasculite), dolore muscolare (mialgia/miosite), dolore articolare (artralgia/artrite) Possono verificarsi eruzione cutanea, sensibilità alla luce solare e alle radiazioni UV o altre manifestazioni cutanee.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se lei o il bambino manifestate un qualsiasi effetto indesiderato, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Aqumeldi

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservi a temperatura superiore a 25 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Aqumeldi

- Il principio attivo è enalapril maleato.

Gli altri eccipienti sono: mannitolo (E421), crospovidone, poli(acetato di vinile), povidone, sodio laurilsolfato (cfr. paragrafo 2 "Aqumeldi contiene sodio"), sodio stearil fumarato, silice colloidale anidra- (solo compressa da 0,25 mg), ferro ossido giallo (E172) – (solo compressa da 1 mg).

Descrizione dell'aspetto di Aqumeldi e contenuto della confezione

Le compresse orodispersibili di Aqumeldi da 0,25 mg sono compresse bianche, rotonde, biconvesse, del diametro di 2 mm.

Le compresse orodispersibili di Aqumeldi da 1 mg sono compresse di colore da giallastro a giallo, rotonde, biconvesse, del diametro di 2 mm.

Le compresse vengono fornite in un flacone di plastica con un tappo di plastica a prova di bambino e di manomissione, all'interno di una scatola di cartone. Ogni scatola di cartone contiene un flacone e un misurino blu.

Sono disponibili confezioni da 0,25 mg o 1 mg contenenti 50, 100 o 200 compresse orodispersibili per flacone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Quando il flacone viene aperto per la prima volta, è necessario rompere il sigillo:

- tenere il flacone saldamente con una mano.
- Con l'altra mano: spingere saldamente verso il basso e girare il tappo in senso antiorario.
- Continuare a girare fino alla rottura del sigillo.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Proveca Pharma Limited
2 Dublin Landings
North Wall Quay
Dublino 1
Irlanda

Produttore

Pharbil Waltrop GmbH
Im Wirrigen 25
45731 Waltrop
Germania

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.
